

10/530752

PCT/JP03/12980 #2
Rec'd PCT/PTO 08 APR 2005日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

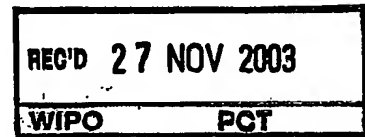
07.11.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2002年10月10日
Date of Application:

出願番号 特願2002-297900
Application Number:
[ST. 10/C]: [JP2002-297900]



出願人 小野薬品工業株式会社
Applicant(s): 成宮 周

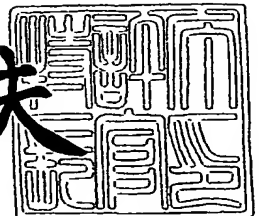
PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

BEST AVAILABLE COPY

2003年10月 9日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



出証番号 出証特2003-3083341

【書類名】 特許願

【整理番号】 AEJP-62

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K

【発明者】

 【住所又は居所】 京都府京都市左京区岩倉東五田町 6 2 - 1 2

 【氏名】 成宮 周

【特許出願人】

 【識別番号】 000185983

 【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 1 番 5 号

 【氏名又は名称】 小野薬品工業株式会社

 【代表者】 松本 公一郎

【特許出願人】

 【識別番号】 302028373

 【住所又は居所】 京都府京都市左京区岩倉東五田町 6 2 - 1 2

 【氏名又は名称】 成宮 周

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 029595

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

 【物件名】 明細書 1

 【物件名】 図面 1

 【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

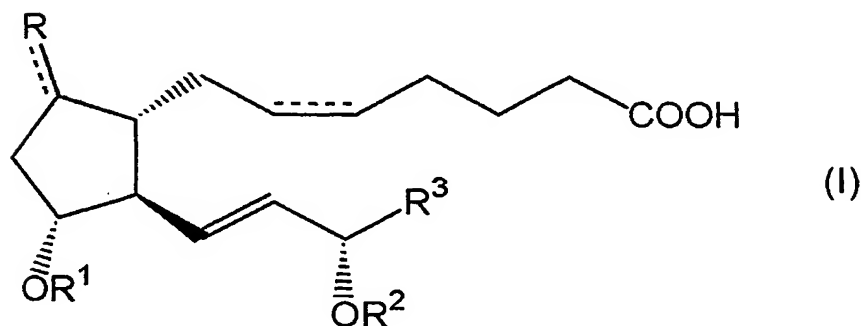
【発明の名称】 アレルギー疾患治療剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】 EP3受容体に対するアゴニストを有効成分として含有するアレルギー疾患の治療剤および／または予防剤。

【請求項2】 EP3受容体に対するアゴニストが、一般式(I)

【化1】



(式中、Rは、オキソ基またはハロゲン原子を表わし、

R1およびR2は、それぞれ独立して、C1～4アルキル基を表わし、

R3は、C1～10アルキル基、C2～10アルケニレン基、C2～10アルキニレン基、フェニル、フェノキシ、C3～7シクロアルキルまたはC3～7シクロアルキルオキシで置換されているC1～10アルキル基、C2～10アルケニレン基またはC2～10アルキニレン基を表わす。フェニルおよびシクロアルキル基は、1～3個のC1～4アルキル、C1～4アルコキシ、ハロゲン、トリハロメチル、ニトロで置換されていてもよい。

記号

【化2】

は単結合または二重結合を表わす。)で示される11、15-オージアルキルプロスタグランジンE誘導体のいずれかである、請求項1記載のアレルギー疾患の治療剤および／または予防剤。

【請求項3】 EP3受容体アゴニストが、MisoprostolまたはSulprostoneである、請求項1記載のアレルギー疾患の治療剤および

／または予防剤。

【請求項 4】 請求項 1 乃至 3 記載のいずれかの化合物と、抗喘息剤、吸入ステロイド、吸入 β 2 刺激薬、メチルキサンチン系喘息薬、抗アレルギー剤、抗炎症剤、抗コリン薬、トロンボキサン拮抗剤、ロイコトリエン拮抗剤、LT D 4 拮抗薬、P A F 拮抗薬、ホスホジエステラーゼ阻害剤、 β 2 作動薬、ステロイド剤及びメデイエーター遊離抑制剤、好酸球化学遊走抑制剤、D S C G (クロモグリク酸ナトリウム)、マクロライド系抗生剤、免疫抑制剤、特異的アレルゲンから選択される 1 つもしくは 2 つ以上の薬剤との組み合わせからなるアレルギー疾患治療のための医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、アレルギー疾患治療剤に関する。さらに詳しく言えば、プロスタグランディン E 2 受容体のサブタイプのひとつである E P 3 受容体に対するアゴニストを有効成分として含有するアレルギー疾患の治療剤および／または予防剤に関する。

【0002】

【発明の背景】

喘息、花粉症、鼻炎、皮膚炎の主な原因であるアレルギー反応の異常は、人口の 20% 以上が有しているといわれ、社会上の問題となっている (Lancet 351, 1225(1998), Science, 296, 490(2002), Nature 402, B2(1999))。これらのアレルギー反応は、ハウスダストや花粉などの抗原が I g E と結合し、その複合体が肥満細胞上の I g E 受容体に作用することにより肥満細胞が活性化するという過程をたどる。活性化した肥満細胞は、ヒスタミンを始めとした種々のケミカルメデイエーターを遊離し、アレルギー反応の進展や炎症状態を引き起こすが、その際に、プロスタグランディン(以下 P G と略記する。)やロイコトリエン(同 L T)といった脂質メデイエーターも多量に産生される (Clin Allergy Immunol, 16, 223(2002))。これら脂質メデイエーターのうち、P G D 2、L T B 4、L T C 4、L T D 4 は好酸球に代表される炎症細胞の遊走を引き起こすなどして、アレルギー症

状を亢進させることが知られている。

【0003】

一方で、大量に産生されるプロスタグランジン E₂（以下 PGE₂ と略記する。）については、その生理活性が多岐に渡り、細胞保護作用、胃酸分泌抑制作用、子宮収縮作用、消化管の蠕動運動亢進作用、発痛作用、覚醒作用、血圧降下作用などが知られているが、アレルギー反応に対する作用については明確ではなかった。

【0004】

近年の研究の中で、PGE₂ 受容体にはそれぞれ役割の異なったサブタイプが存在することがわかってきた。現時点で知られているサブタイプは大別して4種類あり、それぞれEP₁、EP₂、EP₃、EP₄と呼ばれている(J.B.C, 268, 35, 26767-(1993), Mol.Pharmacol, 46, 213-(1994), B.B.R.C, 198, 99-(1994), J.B.C, 269, 11873-(1994), J.Lipid Mediators Cell Signalling, 12, 379-391(1995))。PGE₂ はこれら受容体に結合することにより様々な生理作用を発揮するが、場合によっては複数のサブタイプの受容体に結合することによって作用が相反し、各サブタイプ独自の作用が検出し難くなることもある。そのため、発明者らは、EP₃ 受容体を欠損させたマウスを作出し、また、EP₃ 受容体に対するアゴニストを合成し、これらを用いてEP₃ 受容体の生理的役割について研究を行なっている。

【0005】

EP₃ 受容体は、末梢神経の情報伝達(Biochem. J., 340, 365-(1999))、中枢における発熱反応の制御(Nature 395, 281-(1998))、脳内ニューロンに発現して記憶の形成(J. Comp. Neurol., 421, 543-(2000))、血管の新生(日薬理誌 117 (4), 283- (2001))、腎尿細管に発現し原尿の再吸収(Kidney Int Suppl, 55, S183-(1996))、子宮収縮作用、ACTH産生、血小板凝集(Circulation 104, 1176-(2001))に関与していること、また、血管平滑筋、心臓や消化管にも発現していることは知られている。しかしながら、アレルギーの発症に対して特異的に関与していることは知られていなかった。

【0006】

発明者らは、アレルギー反応におけるEP3受容体の関与を調べる目的で、すでに文献に報告している方法(Science, 287, 2013-(2000))を用いて検討した。すなわち、EP3受容体欠損マウスに卵白アルブミン(以下にOVAと略記する。)を吸入させることにより喘息状態を引き起こし、その肺の状態を分析した。その結果、EP3欠損マウスでは、野生型マウスと比較し、肺組織・肺胞中の細胞浸潤とTh2型サイトカイン遊離の有意の増加を示すことを見出した。また、感作した野生型マウスの肺を摘出し、*in vitro*で抗原刺激した時放出されるヒスタミン、LT量は、PGH産生酵素(シクロオキシゲナーゼ)阻害剤であるインドメタシンによって増加し、EP3受容体に対するアゴニストによって抑制されることを見出した。これらについては既に発表済みであるが、上記EP3受容体欠損マウスを用いた実験では、EP3受容体欠損マウスは野生型に比し、アレルギー喘息症状の亢進を示すものの、野生型でも有意の喘息症状を示した。この結果は、これら動物では抗原刺激に伴い、PGE2が産生され、これが野生型ではEP3受容体に働いて喘息発作の軽減を起こすことを示した。しかし、この実験ではEP3受容体に対するアゴニストによるEP3受容体刺激がこのようなフィードバック抑制をこえて野生型での喘息アレルギー症状の抑制につながるかは全く不明であった。また、EP3受容体に対するアゴニストの感作肺放出ヒスタミン量の抑制は、インドメタシンによって増強した部分の改善に過ぎないことから、シクロオキシゲナーゼ阻害剤の服用によって引き起こされると考えられている種類の喘息(いわゆるアスピリン喘息)への効果は期待されるものの、生活環境にある抗原によって引き起こされる様々なアレルギー疾患に対する効果まで示唆されていなかった。

【0007】

【発明が解決するための課題】

本発明者らは、アレルギー治療における新たな標的として、EP3受容体に対するアゴニストに注目した。本発明の課題は、選択的にEP3受容体を介することを特徴とするアレルギー疾患の治療剤および／または予防薬の提供にある。

【0008】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、アレルギー疾患動物モデルを用いて、EP3受容体に対するアゴニストの投与が、アレルギー疾患治療に有効であるか否かを検討した。その結果、EP3受容体に対するアゴニストが、アレルギー疾患の治療および／または予防に効果を有することを見出し本発明を完成した。

【0009】

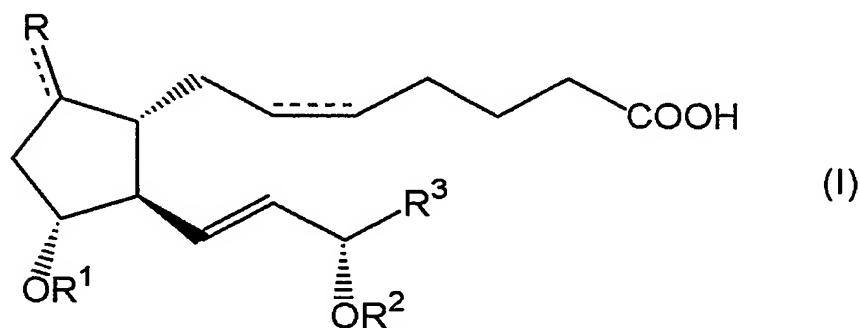
【発明の構成】

すなわち、本発明は以下の

1. EP3受容体に対するアゴニストを有効成分として含有するアレルギー疾患の治療剤および／または予防剤、
2. EP3受容体に対するアゴニストが、一般式(I)

【0010】

【化3】



【0011】

(式中、Rは、オキシ基またはハロゲン原子を表わし、

R¹およびR²は、それぞれ独立して、C₁～4アルキル基を表わし、

R³は、C₁～10アルキル基、C₂～10アルケニレン基、C₂～10アルキニレン基、フェニル、フェノキシ、C₃～7シクロアルキルまたはC₃～7シクロアルキルオキシで置換されているC₁～10アルキル基、C₂～10アルケニレン基またはC₂～10アルキニレン基を表わす。フェニルおよびシクロアルキル基は、1～3個のC₁～4アルキル、C₁～4アルコキシ、ハロゲン、トリハロメチル、ニトロで置換されていてもよい。

記号

【0012】

【化4】

【0013】

は単結合または二重結合を表わす。)で示される11、15-オージアルキルプロスタグランジンE誘導体のいずれかである、上記1項記載のアレルギー疾患の治療剤および／または予防剤、

3. EP3受容体アゴニストが、MisoprostolまたはSulprostoneである、上記1項記載のアレルギー疾患の治療剤および／または予防剤、

4. 請求項1乃至3記載のいずれかの化合物と、抗喘息剤、吸入ステロイド、吸入 β 2刺激薬、メチルキサンチン系喘息薬、抗アレルギー剤、抗炎症剤、抗コリン薬、トロンボキサン拮抗剤、ロイコトリエン拮抗剤、LTD4拮抗薬、PAF拮抗薬、ホスホジエステラーゼ阻害剤、 β 2作動薬、ステロイド剤及びメデイエーター遊離抑制剤、好酸球化学遊走抑制剤、DSCG（クロモグリク酸ナトリウム）、マクロライド系抗生剤、免疫抑制剤、特異的アレルゲンから選択される1つもしくは2つ以上の薬剤との組み合わせからなるアレルギー疾患治療のための医薬組成物、

に関するものである。

【0014】

本発明に用いられるEP3受容体のアゴニストとしては、EP3受容体に対してアゴニスト活性を有している化合物なら、いかなるものでもよい。好ましくは、上記2項記載の一般式(I)に含まれる化合物、および、Misoprostol(米国特許第US4301146号に記載)、Sulprostone(Arch Gynecol, 228(1-4):403(1979))が含まれる。上記2項記載の一般式(I)で表わされる化合物は、国際公開特許WO98/34916号明細書に記載されている方法により製造することができる。

【0015】

本発明者らは、これまでに、PGE2受容体のサブタイプの1つであるEP3遺伝子欠損マウスの解析によって、同マウスの肺胞洗浄液(以下BALFと略記

する。)中の好酸球浸潤の顕著な増加、肺組織への浸潤細胞数およびT h 2 型サイトカイン量の増加がより顕著に認められたこと等の結果から、E P 3 がアレルギー反応の発症に関与していることを明らかとしている。さらに、感作した野生型マウスの肺を *in vitro* で抗原刺激した時に放出されるケミカルメディエーター量が、P G H 産生酵素(シクロオキシゲナーゼ)阻害剤であるインドメタシンによって増加し、E P 3 受容体に対するアゴニストによって抑制されることを見出している。しかしながら、この抑制は、インドメタシンによって増強した部分の改善に過ぎないことから、シクロオキシゲナーゼ阻害剤の服用によって引き起こされると考えられている、いわゆるアスピリン喘息のみへの効果は期待されるもの、抗原によって引き起こされる他の多くのアレルギー疾患に対してまでは、効果が期待されないものと考えられていた。

【0016】

本発明者らは、新たに、抗原感作によって引き起こされるアレルギー反応へのE P 3 受容体に対するアゴニストの作用を、抗原感作喘息モデルマウスを用いて更に鋭意研究した。すなわち、予め、抗原であるO V A で感作したマウスを用い、喘息反応を誘導し、その後、アレルギー反応の指標であるB A L F 中の炎症性細胞数の変化について検討を行った。その結果、実施例1に示されるように、E P 3 受容体に対するアゴニストを投与することにより、B A L F 中の好酸球数および好中球数が著しく減少し、アレルギー反応が抑制されていることがわかった。すなわち、喘息モデルマウスは、E P 3 受容体に対するアゴニストを投与されることにより、病態が治療されていた。このことから、E P 3 受容体に対するアゴニストが、アスピリン喘息のみに留まらず、抗原に暴露されることを原因とする多くのアレルギー疾患の治療および／または予防に有用であることが示された。

【0017】

【産業上の利用可能性】

〔医薬品への適応〕

E P 3 受容体に対するアゴニストは、ヒトを含めた動物、特にヒトにおいて、アレルギー疾患あるいは炎症性疾患の治療および／または予防に有用である。た

例えば、気管支喘息、小児喘息、アレルギー喘息、アトピー喘息、アスピリン喘息、アレルギー性気管支炎、慢性気管支炎、気道過敏症、好酸球性肺炎、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、サルコイド症、肺線維症、特発性間質性肺炎、過敏性肺臓炎、アレルギー性鼻炎、、アトピー性皮膚炎、ウルシ皮膚炎、接触性皮膚炎、乾癬、じんま疹、湿疹、疱疹性皮膚炎、花粉症、季節性アレルギー性結膜炎、慢性アレルギー性結膜炎、食物アレルギー、炎症性大腸炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、関節炎の治療および／または予防に有用である。より好ましくは、気管支喘息の治療および／または予防に有用である。

【0018】

本発明のEP3受容体に対するアゴニストは、既存のアレルギー性疾患あるいは炎症性疾患の治療薬と併用、あるいは共に製剤化することができる。例えば、抗喘息剤（例えば、テオフィリン、プロカテロール、ケトチフェン、アゼラスチンなど）、吸入ステロイド（例えば、ベクロメタゾン、フルチカゾン、ブデソナイド）、吸入 β 2刺激薬（例えば、フェノテロール、サブタモール、フォルモテロール、サルメテロール）、メチルキサンチン系喘息薬（例えば、テオフィリン）、抗アレルギー剤（例えば、ケトチフェン、テルフェナジン、アゼラスチン、エピナスチン、スプラタストなど）、抗炎症剤（例えば、ジクロフェナクナトリウム、イブプロフェン、インドメタシンなど）、抗コリン薬（例えば、臭化イpratropium、臭化フルtiotropium、臭化オキシtiotropium、臭化チオtiotropium）などが挙げられる。また、トロンボキサン拮抗剤（例えば、オザグレル、セラトロダスト）、ロイコトリエン拮抗剤（例えば、プランルカスト、モンテルカスト、ザフリルカスト、ザイリュートン）、LTD4拮抗薬、PAF拮抗薬、ホスホジエステラーゼ阻害剤、 β 2作動薬、ステロイド剤、メディエーター遊離抑制剤、好酸球化学遊走抑制剤、DSCG（クロモグリク酸ナトリウム）、マクロライド系抗生剤（例えば、エリスロマイシン、ロキシスロマイシン）、免疫抑制剤（例えば、シクロスポリン、FK506）、減感作療法（アレルゲン）注射剤と併用あるいは共に製剤化することができる。

本発明の化合物を、上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与することができる。

【0019】

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、 $1\mu\text{g}$ から、 $1000\mu\text{g}$ の範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、 $1\mu\text{g}$ から $300\mu\text{g}$ の範囲で、1日1回から数回非経口投与（好ましくは、静脈内投与）されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与することができる。

【0020】

もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

【0021】

本発明の化合物を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤、および非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

【0022】

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

【0023】

このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質がそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

【0024】

経口投与のための内服用液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

【0025】

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造、調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

【0026】

非経口投与のための、その他の製剤としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏剤、塗布剤、吸入剤、スプレー剤、坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

【0027】

スプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第2,868,691号および同第3,095,355号に詳しく記載されている。

【0028】

【発明の効果】

本発明は、EP3受容体に対するアゴニストにアレルギー疾患に対する新たな治療および／または予防効果を見出したことを示すものである。

【0029】

【実施例】

以下に実施例を挙げて本発明をより具体的に説明するが、これらは本発明の範囲を制限するものではない。

実施例1

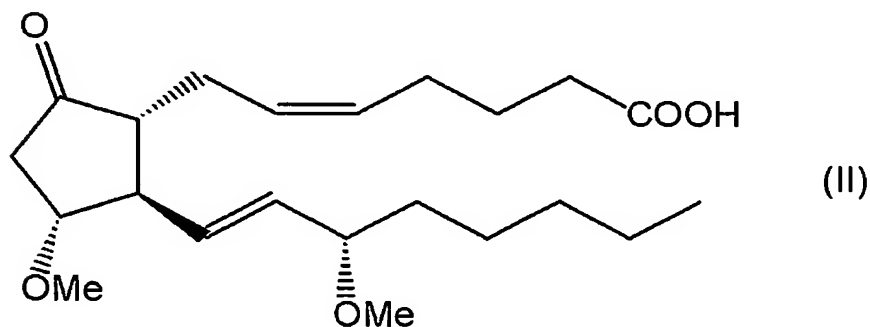
予め、OVAで2回(Day 0、Day 12)抗原感作した野生型マウス(C57/BL6)を用い、4日間隔で計3回(Day 22、Day 26、Day 30)の吸入感作を行う事により喘息反応を誘導し、その後、アレルギー反応の指標であるBALF中の炎症性細胞数の変化について検討を行った。

【0030】

その結果、その感作の期間中(Day 22 ~ Day 33)、EP3受容体に対するアゴニストである化合物(II)(国際公開特許WO98/34916号明細書記載の実施例1の化合物)で示される化合物

【0031】

【化5】



【0032】

を10 μg/kgで1日2回皮下投与することにより、BALF中の好酸球数、好中球数が有意に減少し、アレルギー反応が抑制されていることがわかった(図1および2に示す)。一方、EP1、EP2、EP3およびEP4受容体に対す

る非選択的なアゴニストであることが知られている (Br.J.Pharmacol., 122, 217-(1997), Mol. Pharmacol., 59, 1446-(2001)) 16,16-ジメチル PGE₂ (dm PGE₂) は、10 μ g/kg の 1 日 2 回皮下投与では有意な効果は認められなかった (図 1 および 2 に示す)。また、dm PGE₂、および、EP1 と EP3 受容体アゴニストであることが知られている Sulprostone (Br.J.Pharmacol., 122, 217-(1997)) は共に、200 μ g/kg の 1 日 2 回の皮下投与では有意な効果を認めた (図 3 および図 4 に示す)。すなわち、喘息等のアレルギー疾患の治療において、EP3 受容体に対する作用を有する化合物は有効であり、EP3 受容体に選択性を有するアゴニストに、より顕著な治療効果を期待することができる。

【0033】

【図面の簡単な説明】

【図 1】 OVA 感作マウス喘息モデルでの BALF 中の好酸球数を指標とした EP3 受容体に対するアゴニストである化合物 (II) の喘息治療効果を示す。

【図 2】 OVA 感作マウス喘息モデルでの BALF 中の好中球数を指標とした EP3 受容体に対するアゴニストである化合物 (II) の喘息治療効果を示す。

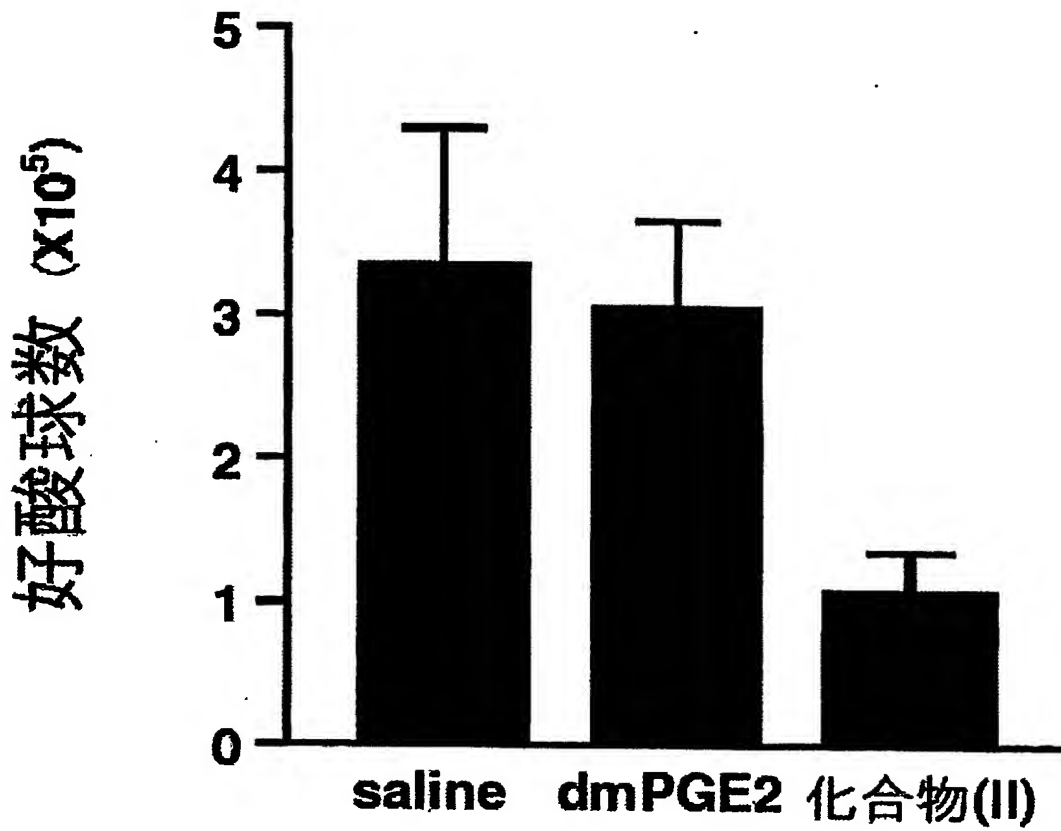
【図 3】 OVA 感作マウス喘息モデルでの BALF 中の好酸球数を指標とした EP3 受容体に対するアゴニストの喘息治療効果を示す。

【図 4】 OVA 感作マウス喘息モデルでの BALF 中の好中球数を指標とした EP3 受容体に対するアゴニストの喘息治療効果を示す。

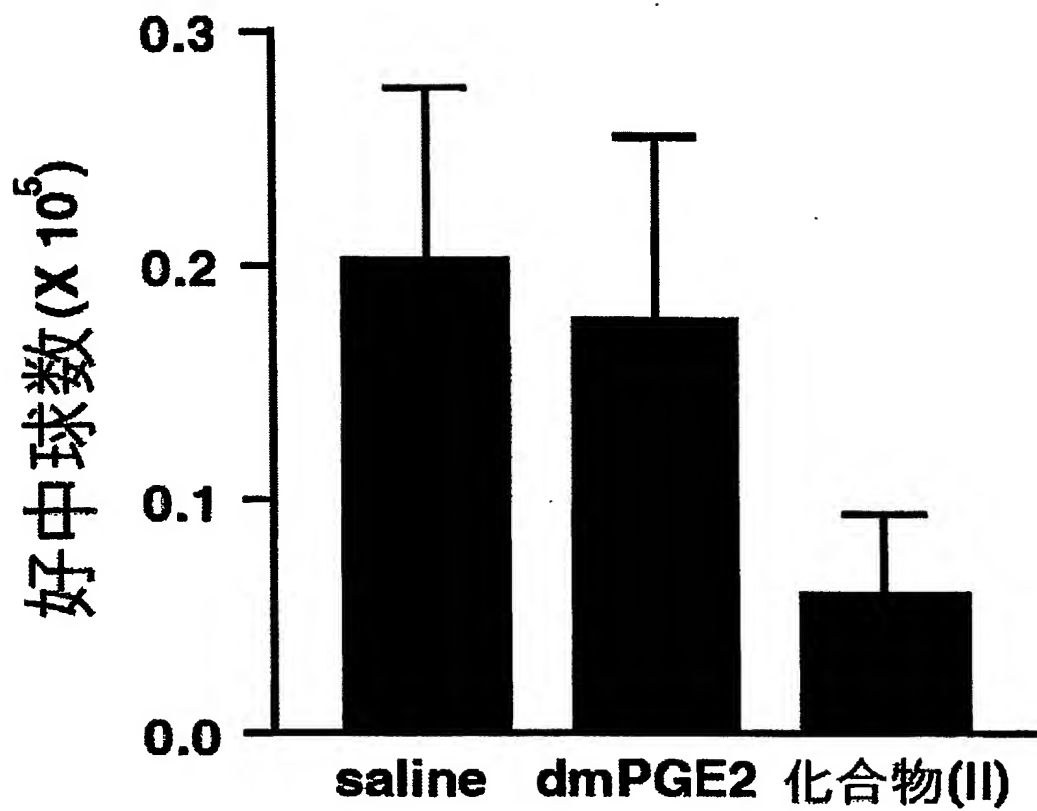
【書類名】

図面

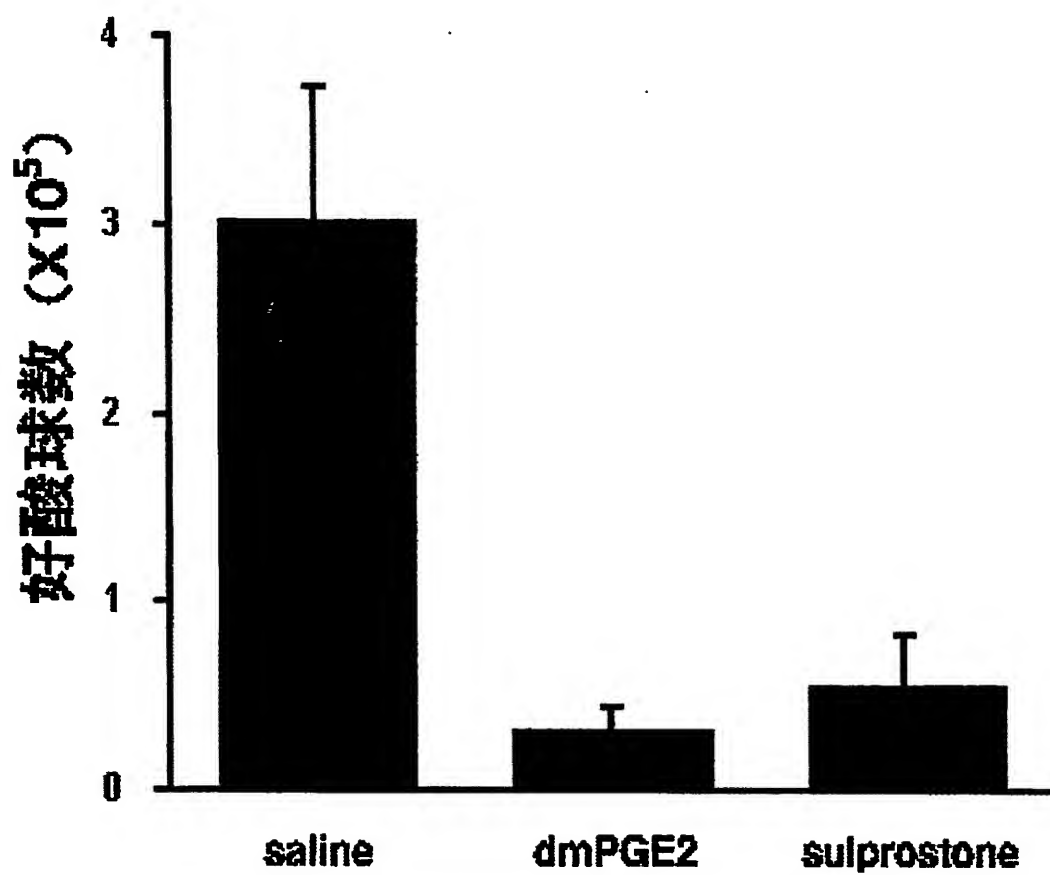
【図 1】



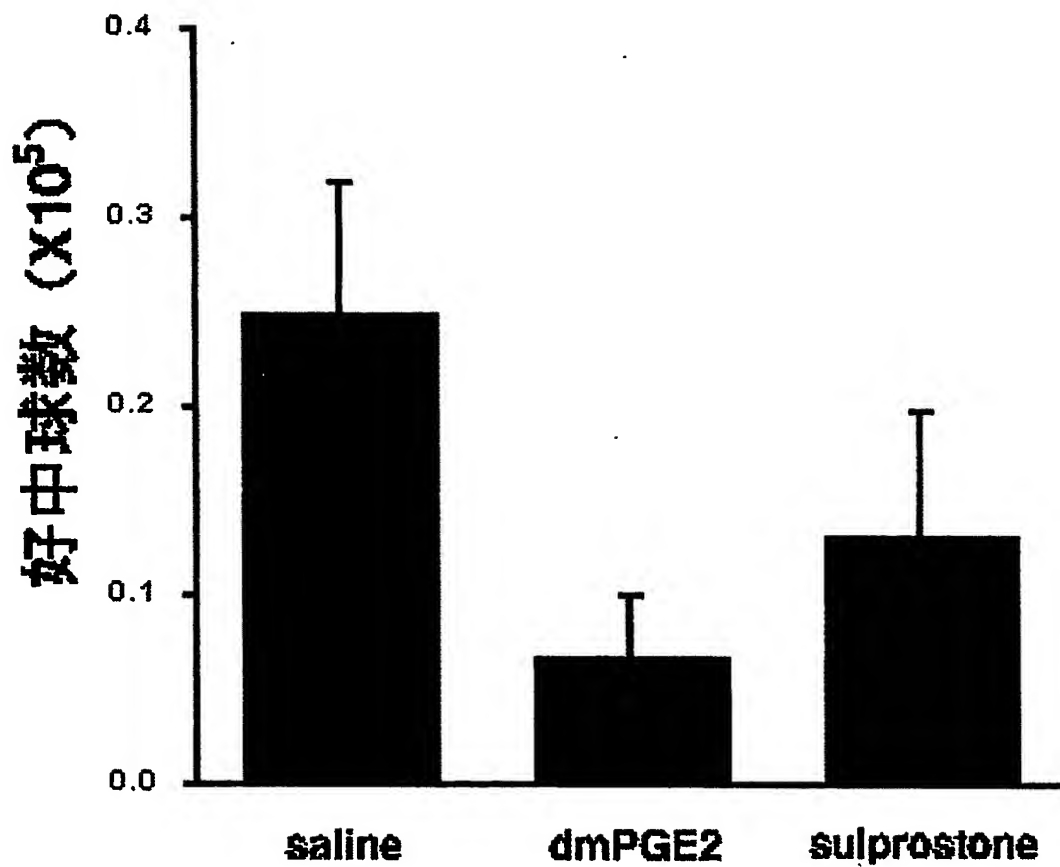
【図 2】



【図 3】



【図 4】



【書類名】 要約書

【要約】

【構成】 本発明は、プロスタグランディンE₂受容体のサブタイプのひとつであるEP₃受容体のアゴニストを有効成分として含有するアレルギー疾患の治療剤および／または予防剤に関する。さらに詳しく言えば、気管支喘息、小児喘息、アレルギー喘息、アトピー喘息、アスピリン喘息等のアレルギー疾患の治療において、EP₃受容体に対する作用を有する化合物は有効であり、EP₃受容体を選択性を有するアゴニストに、より顕著な治療効果を期待することができる。

【効果】 EP₃受容体アゴニストは、アレルギー疾患に対する新たな治療剤および／または予防剤として有用である。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2002-297900
受付番号	50201531267
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成15年 1月 6日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成14年10月10日
【特許出願人】	申請人
【識別番号】	000185983
【住所又は居所】	大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号
【氏名又は名称】	小野薬品工業株式会社
【特許出願人】	
【識別番号】	302028373
【住所又は居所】	京都府京都市左京区岩倉東五田町62-12
【氏名又は名称】	成宮 周

次頁無

特願 2002-297900

出願人履歴情報

識別番号

[000185983]

1. 変更年月日

1990年 9月 2日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号

氏 名

小野薬品工業株式会社

特願2002-297900

出願人履歴情報

識別番号

[302028373]

1. 変更年月日

2002年 5月 9日

[変更理由]

新規登録

住 所

京都府京都市左京区岩倉東五田町62-12

氏 名

成宮 周

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.